

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 549 828

②1 N° d'enregistrement national :

83 12267

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 C 103/78 // A 61 K 31/165.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25 juillet 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 5 du 1<sup>er</sup> février 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : FRANCIS S.p.A. — IT.

⑦2 Inventeur(s) : Vittorio Rossetti, Stefano Beratto et Er-  
cole Bassi.

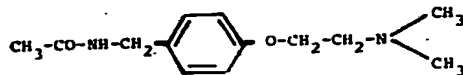
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Francis Marquer.

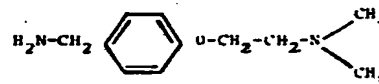
⑤4 Procédé de préparation de chlorhydrate de triméthobenzamide.

⑤7 Pour préparer le chlorhydrate antiémétique de triméthoben-  
zamide, on fait réagir du phénol avec de la chlorhydrine d'éthy-  
lène en présence d'une base. On obtient du 2-phénoxyéthanol  
qui, dissous dans le toluène, est transformé au moyen de  
chlorure de thionyle ou de pentachlorure phosphoreux, en  
chlorure de 2-phénoxyéthyle.

Le traitement de ce composé intermédiaire dans une solu-  
tion d'acide acétique glaciale avec de l'acétamide et de la  
paraformaldéhyde (en présence d'un acide minéral fort), donne  
de la N-[(2-chloro-éthoxy) benzyl] acétamide que l'on fait réagir  
avec de la diméthylamine pour obtenir de la N-[(2- diméthyl  
aminoéthoxy) benzyl] acétamide de formule V.



L'hydrolyse ultérieure par un traitement acide fournit de la 4-  
(2-diméthylaminoéthoxy) benzylamine de formule VI,



qui est finalement condensée avec du chlorure de 3, 4, 5-  
triméthoxybenzoyle dans un solvant aromatique pour donner du  
chlorhydrate de triméthobenzamide.

FR 2 549 828 - A1

- 1 -

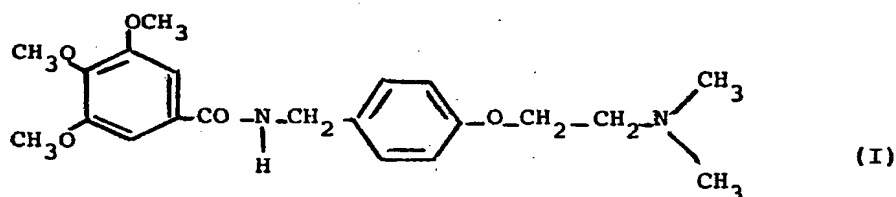
PROCEDE DE PREPARATION DE CHLORHYDRATE DE TRIMETHOBENZAMIDE

L'invention se rapporte à un procédé de préparation du chlorhydrate de triméthobenzamide antiémétique.

Le chlorhydrate de triméthobenzamide de formule (I)

5

10



.HCl

est décrit dans le brevet américain No 2.879.293.

15

Suivant ce brevet, on soumet du 4-(2-diméthylaminoéthoxy) benzaldéhyde à un processus d'amination catalytique réductrice en présence de nickel Raney et d'hydrogène à une pression de 38 kg/cm<sup>2</sup>, pour obtenir la 4-(2-diméthylaminoéthoxy) benzylamine, que l'on fait ensuite réagir avec du chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle.

20

Le procédé ci-dessus présente toutefois plusieurs inconvénients sérieux, du fait de l'emploi, comme catalyseur, de

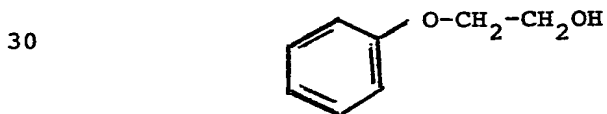
25

nickel de Raney qui est hautement pyrophorique et des équipements à haute pression très coûteux qu'il requiert.

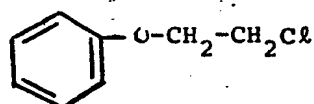
La présente invention concerne un procédé plus simple de  
5 préparation du chlhorhydrate de triméthobenzamide antié-  
métique. Ce procédé comprend six opérations qui sont effec-  
tuées sous des pressions de l'ordre du millimètre de mercure  
avec des matériaux peu coûteux et dans un appareil à fins  
multiples facilement assemblé à partir de pièces facilement  
10 disponibles ; en particulier, aucune des opérations de ce  
procédé n'exige une haute pression ou une température  
élevée. L'invention est donc un perfectionnement des procé-  
dés de l'art antérieur qui permet d'obtenir les mêmes compo-  
sés ou des composés équivalents sans utiliser les conditions  
15 extrêmes et les équipements coûteux et hautement spécialisés  
de ces procédés antérieurs.

Le procédé de l'invention comporte une opération supplémen-  
taire par rapport à l'art antérieur, qui permet d'obtenir  
une amélioration substantielle dans le coût des matières et  
20 des appareils impliqués et un rendement accru des produits  
obtenus. Il s'agit d'un résultat inattendu pour l'homme de  
l'art.

Suivant l'invention, on fait réagir du phénol en solution  
25 aqueuse en présence d'un alkali, à une température comprise  
entre 90°C et 100°C, avec de l'éthylène chlorhydrine pour  
donner du 2-phénoxy-éthanol de formule (II) :



35 qui, dissous dans un solvant aromatique, est traité, à une  
température comprise entre 90°C et 100°C, avec du chlorure  
de thionyle ou du pentachlorure phosphoreux pour obtenir du  
chlorure 2-phénoxyéthyle de formule (III)



(III)

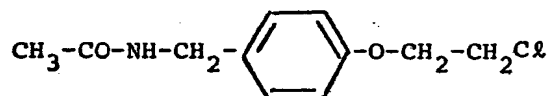
5

isolé sous forme pure par distillation à pression réduite.

10

Le traitement du composé III, dans une solution d'acide acétique glaciale avec de l'acétamide et de la paraformaldéhyde, à une température comprise entre 70°C à 110°C et une acidification ultérieure avec au moins un montant équimoléculaire d'un acide minéral fort, à une température comprise entre 0 et 20°C, suivi par la dilution avec de l'eau, fournit de la N-[(2-chloroéthoxy)benzyl] acétamide de formule (IV) :

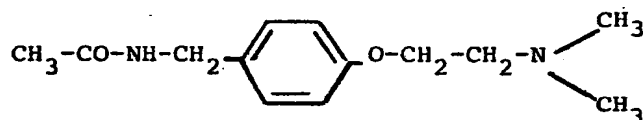
20



(IV)

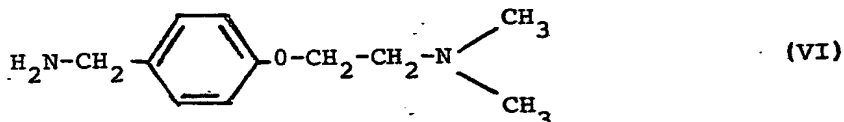
25 qui est récupérée par filtrage. Il s'agit là d'un point clé de l'invention, du fait qu'en partant seulement d'un éther haloalkyl phénol de formule (III), il est possible d'obtenir le produit de formule (IV) que l'on fait ensuite réagir, à une température comprise entre 90°C et 110°C et une pression  
30 comprise entre 2 kg/cm<sup>2</sup> et 5 kg/cm<sup>2</sup>, avec une solution aqueuse de diméthylamine. L'acétamide N-[(2-diméthylaminoéthoxy)benzyle] de formule (V) ainsi obtenue

35



(V)

est soumise à l'hydrolyse avec un acide minéral fort pour obtenir de la 4-(2-diméthylaminoéthoxy)benzylamine de formule (VI) :



10

qui est isolée par distillation à pression réduite et que l'on fait ensuite réagir, à l'état dissous, dans un solvant  
15 aromatique, avec du chlorure de 3,4,5,-triméthoxybenzoyl pour donner le chlorhydrate de triméthobenzamide désiré.

Les exemples suivants illustrent le procédé de l'invention et ne sont pas limitatifs.

20

#### Exemple 1

Dans une solution de 72,0 g de phénol dans 104,5 g d'hydroxyde de sodium à 30%, on ajoute 63 g d'éthylène chlorhydrine  
25 à une température comprise entre 95°C et 100°C, pendant une heure.

Le mélange de réaction est chauffé à température de reflux pendant trente minutes, refroidi à une température comprise  
30 entre 60°C et 65°C et dilué avec de l'eau (48 ml).

Le produit brut de formule (II) récupéré sous la forme d'une huile colorée orange est purifié par distillation sous pression réduite.

35

$bp_{3.0} = 87-88^{\circ}C$ ;  $n_D^{20} = 1,5396$

On obtient 100,8 g du produit purifié de formule (II), qui, dissous dans 50 ml de toluène, sont traités à une température comprise entre 35°C et 40°C avec 109 g de chlorure de thionyle. Après addition de quelques gouttes de pyridine anhydre, le mélange de réaction est chauffé avec précaution à une température comprise entre 100° et 105°C pendant trente minutes.

Le mélange de réaction refroidi est versé dans l'eau (240 ml) à une température inférieure à 25°C, et on ajoute 150 ml de toluène.

Après neutralisation avec 90 g d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30%, l'extrait de toluène séparé est lavé avec de l'eau et évaporé sous vide.

Le résidu huileux est purifié par distillation sous pression réduite pour donner 103,5 g du composé intermédiaire (III).  
b.p.<sub>14</sub> = 100°-102°C; m.p. = 24°C.

Le composé pur (III) ainsi obtenu est dissous dans de l'acide acétique glacial (221,5 g) et on ajoute 52,66 g d'acétamide et 27,67 g de paraformaldéhyde.

Le mélange est agité à 90°C pendant trente minutes, refroidi à une température comprise entre 0°C et 2°C tout en ajoutant 96,9 g d'acide sulfurique à 98%. On poursuit l'agitation à une température comprise entre 0°C et 5°C et ensuite à 20°C pendant deux heures et à 35°C pendant deux heures supplémentaires.

La dilution du mélange de réaction avec de l'eau (988 ml), permet la précipitation du produit intermédiaire brut de formule (IV), qui est filtré, lavé jusqu'à l'état neutre et purifié par cristallisation à partir du toluène (400 ml).

On obtient 98,8 g du composé pur (IV) m.p. = 122-124°C. On fait alors réagir le composé pur (IV) avec 147,0 g de diméthylamine à 40 % à une température comprise entre 103° et 105° C pendant trois heures dans un vaisseau fermé en acier

inoxydable ou résistant à la rouille, à une pression comprise entre  $2,8 \text{ Kg/cm}^2$  et  $3,1 \text{ kg/cm}^2$ .

La solution obtenue du composé intermédiaire de formule (V) est diluée avec de l'eau (182 ml); puis on ajoute 62 g d'hydroxyde de sodium à 30%.

Après une distillation soigneuse de l'excès de diméthylamine à  $100^\circ\text{C}$  jusqu'à ce qu'on récupère plus de 90% de la diméthylamine en excès, la solution est refroidie à  $40^\circ\text{C}$  et on ajoute 182 g d'acide sulfurique à 63 %.

Le mélange de réaction est alors chauffé à une température de reflux pendant six heures, refroidi à  $20^\circ\text{C}$  et, après addition de 420 g d'hydroxyde de sodium à 30%, est extrait à une température comprise entre  $50^\circ\text{C}$  et  $55^\circ\text{C}$  avec du toluène (300 ml).

La phase organique est séparée et évaporée sous vide. Le résidu brut est purifié par distillation sous pression réduite et on obtient 74 g du composé intermédiaire pur de formule (VI).

b.p.<sub>2</sub> =  $123^\circ\text{--}125^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{20} = 1,5313$ .

Le composé pur (VI), dissous dans le toluène (804 ml), est traité à une température de  $5^\circ\text{C}$  avec 462,8 ml de solution toluénique à 19,83% (p/v) de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle. La suspension obtenue est agitée à  $5^\circ\text{C}$  pendant une heure, puis à une température comprise entre  $70^\circ\text{C}$  à  $75^\circ\text{C}$  pendant une heure.

Après refroidissement à  $18^\circ\text{C}$ , le produit brut de formule (I) est récupéré par filtrage (158 g; m.p. =  $180^\circ\text{--}182^\circ\text{C}$ ).

La cristallisation ultérieure de 9 volumes d'éthanol chaud, en utilisant comme agent décolorant 2% de charbon de bois, fournit 129,0 g de produit pur I.m.p.  $186^\circ\text{--}187^\circ\text{C}$ .

Un traitement ultérieur des liqueurs mères fournit une récupération supplémentaire de 6 à 7% de produit pur de formule (I).

Exemple 2

On dissout 102 g de composé intermédiaire de formule (III) préparé suivant le procédé de l'exemple 1, dans 200 g  
5 d'acide acétique glacial. Après addition de 52,1 g d'acétamide et 27,28 g de paraformaldéhyde, le mélange de réaction est chauffé à 90°C pendant trente minutes et, après l'avoir refroidi à une température comprise entre 0°C et 2°C, on introduit 48,45 g de gaz chlorure d'hydrogène. Le mélange de  
10 réaction est agité à une température comprise entre 0°C et 2°C pendant deux heures, puis à température ambiante pendant douze heures. Par addition d'eau (807,5 ml) et d'hydroxyde de soude à 30% (185 g), le produit intermédiaire cru de formule (IV) précipite : il est récupéré par filtrage, lavé  
15 jusqu'à l'état neutre et cristallisé à partir de toluène (395 ml). On obtient 87,63 g de composé pur (IV) (m.p. 121°-122°C) et on le fait ensuite réagir avec une solution aqueuse à 40% de diméthylamine (130,56 g) à une température comprise entre 103°C et 105°C pendant trois heures dans un  
20 vaisseau fermé.

La solution obtenue est diluée avec de l'eau (44 ml) et extraite avec du chloroforme ou du chlorure de méthylène (jusqu'à 219 ml) à la température ambiante. Le solvant est  
25 éliminé sous pression réduite pour donner 88,77 g du produit cru intermédiaire de formule (V) (m.p. 54°-56°C), lequel, dissous dans l'eau (408,5 ml), est traité avec 242,0 g d'acide chlorhydrique à 32 %. La solution acide est chauffée à une température de reflux pendant six à six heures et  
30 demie.

La solution est alors refroidie à 30°C, traitée précautionneusement avec 115,4 g d'hydroxyde de sodium à 98% et extraite à plusieurs reprises avec du chloroforme (jusqu'à  
35 333 ml).



La phase organique est séparée et le solvant est éliminé sous pression réduite pour donner 73,41 g du produit intermédiaire de formule (VI) sous la forme d'une huile colorée orange ( $n_D^{20} = 1,5449$ ).

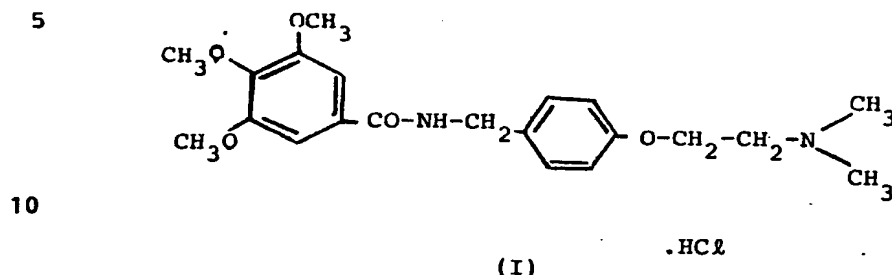
- 5 Le produit cru est alors dissous dans le benzène (765 ml) et on le laisse réagir, à une température de 5°C, avec 461 ml d'une solution benzénique à 19,83% (p/v) de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzoyle, sous agitation pendant une heure.
- 10 On laisse chauffer le mélange de réaction à température ambiante et on le chauffe ensuite à une température comprise entre 70°C et 75°C pendant une heure. Après refroidissement à 20°C, la phase organique est extraite avec de l'eau (734 ml) : de la couche toluénique, on peut récupérer
- 15 l'acide benzoïque 3, 4, 5-triméthoxy par filtration. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 5,5 ; la solution est traitée avec du charbon de bois (2 g), filtrée et on ajuste le pH à 11,5 à 12,0 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30% (43,53 ml).
- 20 On ajoute alors 734 ml de toluène et le mélange de réaction est chauffé à 60°C. La phase aqueuse est éliminée. La phase organique est lavée avec de l'eau (jusqu'à 528,5 ml) et refroidie à 15°C pour permettre la cristallisation du produit désiré de formule (I) sous la forme d'une base libre
- 25 (128 g ; m.p. 105°-106°C). La base libre encore humide, dissoute à une température de 45°C dans l'alcool isopropyle (896 ml), est traitée avec du charbon de bois (3,2 g), filtrée et acidifiée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 33% (36,4 g) à pH 4,0 à
- 30 4,5.

Le produit pur cristallisé de formule (I) est filtré à 0°C, lavé à l'alcool isopropyle (256 ml) et séché. On obtient 133 g de produit pur de formule (I).

35 m.p. 187°-188°C.

## Revendications de brevet

1. Procédé de préparation de chlorhydrate de triméthobenzamide de formule (I),



- caractérisé en ce qu'il comprend les opérations suivantes :
- 15 - réaction de phénol en solution aqueuse et en présence d'un hydroxyde alcalin, à une température comprise entre 90°C et 100°C, avec de l'éthylène chlorhydrine pour donner du 2-phénoxy-éthanol ;
  - réaction de 2-phénoxy-éthanol dissous dans un solvant aro-
  - 20 matique, à une température comprise entre 90°C et 100°C, avec du chlorure de thionyle ou du pentachlorure phosphoreux, pour obtenir l'intermédiaire 2-phénoxyéthyle chlorure ;
  - isolement de ce composé intermédiaire sous forme pure par
  - 25 distillation sous pression réduite ;
  - dissolution de ce produit intermédiaire purifié dans l'acide acétique glacial et en le laissant réagir à une température comprise entre 70°C à 110°C avec de l'acétamide et de la paraformaldéhyde ;
  - 30 - traitement du mélange de réaction à une température comprise entre 0°C et 20°C avec au moins un montant équimoléculaire d'un acide minéral fort pour obtenir, par dilution avec de l'eau, le N-[(2-chloroéthoxy) benzyl] acétamide ;
  - 35 - isolement de ce N-[(2-chloroéthoxy) benzyl] acétamide par filtrage ;

- réaction de ce produit, à une température comprise entre 90°C et 110°C et une pression comprise entre 2 kg/cm<sup>2</sup> et 5 kg/cm<sup>2</sup>, avec une solution aqueuse de diméthylamine pour donner de la N-[(2-diméthylaminoéthoxy) benzyl] acétamide ;
- 5 - hydrolyse acide de cette N-[(2-diméthylaminoéthoxy) benzyl] acétamide en utilisant une solution aqueuse d'un acide minéral fort pour obtenir la 4-(2-diméthylaminoéthoxy) benzylamine ;
- isolement de cette 4-(2-diméthylaminoéthoxy) benzylamine
- 10 par distillation sous pression réduite ;
- réaction de la 4-(2-diméthylaminoéthoxy) benzylamine distillée dans un solvant aromatique avec du 3,4,5,-triméthoxybenzoyl chlorure, pour donner le chlorhydrate de triméthobenzamide désiré.

15

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir le 2-phénoxy-éthanol avec le chlorure de thionyle en présence de pyridine comme catalyseur.

20

3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le 2-phénoxy éthanol est distillé sous pression réduite avant sa réaction ultérieure.

25

4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'hydroxyde alcalin utilisé est NaOH.

30

5. procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le solvant aromatique utilisé pour faire réagir le 2-phénoxy éthanol est du toluène.

35

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend : la réaction de phénol en solution aqueuse en présence d'hydroxyde de sodium pour donner le 2-phénoxy éthanol, et immédiatement ensuite, la distillation de ce 2-phénoxy éthanol avec le chlorure de thionyle ou le pentachlorure phosphoreux, le 2-phénoxy éthanol étant dissous dans le toluène et en présence de pyridine comme catalyseur.